Der Einfluß der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Nebennieren, Ovarien und Hypophyse der thyroidektomierten Ratte

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans Schäfer

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universität des Saarlandes.

Direktor: Prof. Dr. med. Falk

Der Einfluss der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Nebennieren, Ovarien und Hypophyse der thyroidektomierten Ratte.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES!

1970

vorgelegt von

Hans Schäfer

geb. am 25.1.1939 in Homburg / Saar

Ausgezeichnet mit dem PRIX DES EDITEURS

Dekan: Prof. Dr. G. Dhom

Referent: Prof. Dr. Dr. J. Comsa

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung am 9.7.1970 abgelegt.

A. Einleitung: Vorarbeiten
Folgen der Sympathektomie auf die endokrinen Drüsen und die Hypophyse.

B. Methodik:
I Operationen: Sympathektomie
Thyroidektomie
II Ascorbinsäurebestimmung der Nebennieren.
III Zyklus- Bestimmung aus dem Vaginalsekret.
IV Histologie: Ovar
Hypophyse

C. Ergebnisse:
I Nebenniere: Tabellen
Kurven
II Ovar: Zyklus- graphische Darstellung
III Hypophyse: Histologie

D. Diskussion:
Ia Die Folgen der Sympathektomie auf die Hypophyse.
b Die Folgen der Sympathektomie auf die Nebennieren.
c. Die Folgen der Sympathektomie auf die Ovarien.
II Wechselbeziehungen zwischen Nebennieren und Gonaden.
IIIa Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse. Die Folgen der Thyroidektomie auf die Hypophyse.
b Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren. Die Folgen der Thyroidektomie auf die Nebennieren.

c Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Ovarien. Die Folgen der Thyroidektomie auf die Ovarien.

IV a Die Folgen der Sympathektomie auf die Hypophyse der thyroidektomierten Ratte.

b Die Folgen der Sympathektomie auf die Nebennieren der thyroidektomierten Ratte.

c Die Folgen der Sympathektomie auf die Ovarien der sympathektomierten Ratte.

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

E I N L E I T U N G

Die Folgen der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf die endokrinen Drüsen und auf die Hypophyse der Ratte sind in den letzten Jahren von

> Jung und Comsa (23, 24, 25), von Comsa (8, 9, 1o)
> von Oberhausen und Comsa (34), von Piroth (35)
> von Piroth, Oberhausen und Comsa (36)

näher erforscht und beschrieben worden.

Nach diesen Autoren ergibt sich nach Sympathektomie eine intensive Anregung der Schilddrüsen (Comsa 1o), der Nebennieren (Jung und Comsa, 23 und 24) und der Ovarien (Jung und Comsa, 25). Die Anregung ist initial bilateral, allerdings auf der sympathektomierten Seite stärker.

Die Anregung nimmt bis zum Versuchsende hin ziemlich gleichmässig auf beiden Seiten ab. Nach zirka 3 Wochen Versuchsdauer ist nur noch die rechte sympathektomierte Seite angeregt, während die linke Seite in einen Ruhezustand übergeht. Die Asymmetrie bleibt während der ganzen Versuchsdauer bestehen (8o Tage).

Als Auswirkung auf die Hypophyse werden von Piroth und Comsa (37) Veränderungen beschrieben, die als Entladung der Hormonreserven gedeutet werden. Diese Beobachtung wird durch E. Franchimont (mündl. Mitteilung) bestätigt, der festgestellt hat, dass bei Menschen nach Novocain-Infiltration des ganglion stellatum der Corticotropinspiegel im venösen Blut anstieg (zitiert nach 27).

Die Bedeutung der Hypophyse bei den oben beschriebenen Veränderungen an den genannten endokrinen Drüsen wird durch

Versuche von Comsa (9) deutlich, der festgestellt hat, dass bei hypophysektomierten Ratten die Sympathektomie keine Folgen auf die Schilddrüse und die Nebenniere hat.

Ausserdem haben Versuche von Comsa (9) gezeigt, dass bei hypophysektomierten Ratten nach Injektion von Corticotropin die Anregung wieder auftritt. Es konnte in der Dosierung des Corticotropins eine Grössenordnung abgegrenzt werden, nach der nur die rechte Nebenniere angeregt ist.

Eine ähnliche Beobachtung haben Oberhausen und Comsa (74) bei der Schilddrüse gemacht: In einer umgrenzten Grössenordnung dosiert, stimuliert Thyreotropin bei rechts sympathektomierten und hypophysektomierten Ratten nur die rechte Drüse. Zusätzlich haben sie Schilddrüsen von sympathektomierten Ratten, rechts und links, getrennt, in Gegenwart von J 131 und abgestuften Mengen Thyreotropin inkubiert. Die Jodaufnahme war rechts und links gleich.

Die Autoren nehmen deswegen an, dass die Anregung der Schilddrüse und der Nebennieren nach Sympathektomie nicht Folge einer direkten Einwirkung der Sympathektomie auf das Parenchym dieser Drüsen ist.
Die Veränderungen können als vasomotorische Folgen der Sympathektomie interpretiert werden. In Folge der Vasodilatation bekommt die sympathektomierte Seite pro Zeiteinheit mehr "tropes Hormon", obwohl die Hormonkonzentration des Blutes auf beiden Seiten gleich ist. Die beobachtete Entladung der Hormonreserven des Hypophysenvorderlappens nach Sympathektomie (8, 36) konnte nicht genauer erklärt werden.

Die Anregung der Hypophyse ist wahrscheinlich hypothalamisch bedingt, da die Hypophyse die einzige Drüse ist, bei der die Folgen der einseitigen Sympathektomie beidseitig und symmetrisch sind.

Die Beziehungen zwischen dem Sympathikus, dem Hypophysenvorderlappen und seinen peripheren Effektoren werden gegenwärtig im Labor von Professor Comsa weiter verfolgt. Es soll geprüft werden, ob Extirpation einzelner endokriner Drüsen die Folgen der Sympathektomie auf die jeweils verbleibenden Drüsen verändert. Die folgende Arbeit möchte die Folgen der Sympathektomie auf Hypophyse, Nebennieren und Ovarien bei thyroidektomierten Ratten beschreiben.

B. METHODIK

I Operationen

Als Versuchstiere dienten weibliche Wistar- Commentry-Ratten, die im Labor von Professor Comsa seit 1954 consanguin gezüchtet werden. Operiert und obduziert wurden insgesamt 1o4 Tiere, welche in 3 Versuchsreihen eingeteilt wurden.

Gruppe 1: Einseitige cervicale Sympathektomie
Gruppe 2: Thyroidektomie
Gruppe 3: Einseitige cervicale Sympathektomie und gleichzeitige Thyroidektomie.

Zu 1: Das rechtsseitige ganglion cervicale superior wurde bei 4o Tieren (5o - 6o Tage alt) entfernt. Die Technik der Sympathektomie mit von uns durchgeführten Modifikationen wird umseitig beschrieben. Es wurden 1o Gruppen von je 4 Tieren gebildet, von denen 9 gruppenweise nach 1, 2, 4, 11, 16, 22, 3o und 4o Tagen nach der Operation durch Chloroform getötet wurden und anschliessend obduziert wurden. Es wurden Hypophyse, Nebennieren und Ovarien entnommen. Aus den Gruppen 8 und 9 (3o und 4o Tage) ging je ein Tier ein. Bei einer

Gruppe wurden während 6o Tagen Vaginalabstriche gemacht.

Zu 2: Beide Schilddrüsen wurden bei 32 Tieren (5o ± 3 Tage alt) entfernt. Untersuchung wie oben in Vierergruppen nach 2, 4, 7, 11, 18, 27, 4o Tagen. Entnommen wurden Hypophyse Nebennieren, Ovarien. Aus Gruppe 4 ist ein Tier vorzeitig eingegangen. Bei 1 Vierergruppe Vaginalabstriche.

Zu 3: An 32 Tieren wurde in einer Sitzung das rechte ganglion cervicale superior und die Schilddrüsen entfernt. (5o Tage alte Tiere) Untersuchung in Vierergruppen wie oben. Aus Gruppe 5 ist ein Tier eingegangen. Bei 1 Vierergruppe wurden Vaginalabstriche durchgeführt.

Sympathektomie:

Der cervicale Sympathikus der Ratte verläuft vom caudalen Pol des ganglion cervicale superior abwärts in der Scheide des nervus vagus. (Unveröffentliche Mitteilung von E. Winckler)

Bei der Operation muss also das ganglion cervicale superior aufgesucht werden. Nach Incision der Haut und der Fascie auf der Mittellinie zwischen Unterkieferspitze und manubrium sterni werden zunächst die Speicheldrüsen sichtbar. Diese werden stumpf von einander getrennt und nach beiden Seiten gezogen. Dadurch wird die Infrahyoidalmuskulatur sichtbar, welche die Trachea bedeckt. Der medial gelegene musculus sternohyoideus wird bis zur proximalen Insertion vom lateral gelegenen musculus omohyoideus getrennt und es wird zwischen beiden Muskeln stumpf eingegangen. Dabei umfasst ein Wundhaken die Speicheldrüse, die Fascie und den musculus omohyoideus, ein zweiter Haken umfasst den musculus sternohyoideus zusammen mit der Trachea etwas unterhalb des Larynx. Beide Haken werden auseinander gezogen, sodass sie einen cranialwärts offenen Winkel von ca. 15o ° Grad zuein-

ander bilden. Jetzt wird die arteria carotis sichtbar. Diese wird bis zur Gabelung stumpf freipräpariert. Mit einer feinen, gebogenen anatomischen Pinzette wird die Karotisgabel vorsichtig lateralwärts gezogen. Jetzt wird das ganglion cervicale superior als ein nach beiden Seiten sich verjüngendes silbrig-weisses Gebilde sichtbar. Es ist an der Grenze der Sichtbarkeit mit blossem Auge. (Die durch den Zug geschlossene Karotis erscheint gelblich-weiss). Das Ganglion wird mit einer chirurgischen Pinzette gefasst, von seinen oberen Verbindungen durch einen leichten Ruck gelöst und gleichzeitig etwas caudalwärts aus der Vagusscheide herausgezogen. Auf der Höhe der arteria subclavia wird der Grenzstrang durchschnitten. Anschliessend einfache Hautnaht.

Thyroidektomie:

Die Technik der Thyroidektomie wird von Farris und Griffith (18) angegeben. Wir richteten uns nach den von Ihnen gemachten Angaben.

Sympathektomie-Thyroidektomie:

Beide Operationen wurden nach den oben angegebenen Methoden in einer Sitzung durchgeführt.
Die Tiere wurden in Äthernarkose operiert. Der Erfolg der Sympathektomie lasen wir an der spontanen Hyperämie des rechten Ohres der operierten Ratten ab und am Einsinken des rechten Auges.

II Ascorbinsäurebestimmung in der Nebenniere

Der Gehalt an Ascorbinsäure wurde in der rechten und linken Nebenniere getrennt bestimmt. Es wurde dabei die Methode nach Roe und Kuether angewandt. Nach Sayers und Mitarbeitern (38) ist der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren ein brauchbarer Index zur Bestimmung des Funktionszustandes dieser Organe. (Nach einer mündlichen Mitteilung von Comsa- nach Beendigung der Versuche - ist die Ascorbinsäurebestimmung nur dann ein sicherer Indikator, wenn gleichzeitig mit dem Abfall der Ascorbinsäurekonzentration eine Hypertrophie der Nebennieren festgestellt werden kann. Bei atrophierten Drüsen hat er ebenfalls einen niedrigeren Ascorbinsäuregehalt gefunden als bei normalen).

III Zyklusbestimmung aus dem Vaginalabstrich (Courrier, mündliche Mitteilung)

Wir spritzten hierzu mit einer feinen gebogenen Kanüle isotonische Kochsalzsäure in die Vagina der Ratte und entnahmen sofort mit derselben Kanüle den Scheideninhalt.

Das gewonnene Material wurde an der Luft getrocknet, mit Alkohol-Äther (1:1) fixiert und mit Methylenblau gefärbt. Anschliessend wurde das Präparat mikroskopisch untersucht. Die Abstriche wurden während 76 Tagen im Intervall von jeweils 12 ± 1 Stunden angefertigt.

Wir wählten die Methode von Courrier, weil diese am wenigsten traumatisierend ist. Auch nach langfristiger täglicher Wiederholung der Vaginalabstriche zeigten die Tiere keinerlei Unruhe. Die Färbemethode kann trotz ihrer Einfachheit als völlig ausreichend angesehen werden, da die einzelnen Zyklusphasen bei der Ratte exakt voneinander abgegrenzt sind.

Im Diöstrus sind in dem Abstrich nur Leukozyten vorhanden. Im Proöstrus finden sich grosse, polygonale, kernhaltige Epithelzellen. Im Östrus besteht der Abstrich ausschliesslich aus keratinisierten Epithelzellen. Im Metöstrus finden sich sämtliche Zellen der anderen Phasen besonders reichlich.

IV. Histologie

Ovar und Hypophyse aller Versuchstiere wurden nach der Autopsie in Bouinscher Lösung fixiert. Nach Einbettung in Paraffin wurden die Präparate in einer Dicke von 7 µ in Serien geschnitten und anschliessend gefärbt. Die Ovarien wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, die Hypophyse nach der von Slidders beschriebenen Methode.

Ovar:

Im Ovar wurde versucht, in Schnitten gleicher Ebene die Anzahl der frischen Gelbkörper zu zählen. Um vergleichbare Ebenen zu bekommen, wurde aus jeder Serie der Schnitt gewählt, der die arteria ovarica an der Einmündung in den Eierstock enthielt.

Hypophyse:

Bei der Färbung nach Slidders erhält man folgende 3 Zellentypen:

R-Zellen (blau) : Gonadotropin (Basophile)
S-Zellen (rot-Violett): Thyreotropin (Basophile)
A-Zellen (gelb) : Wachstums-Hormon
+ Corticotropes Hormon (Acidophile)

Zu bemerken ist, dass Slidders diese Interpretation "zum Teil spekulativ" nennt.

Thyroidektomiezellen: S-Zellen mit scholligen Cytoplasmaeinschlüssen.

Sympathektomiezellen: Gänseblümchenzellen (Dhom)
Es steht nur noch ein peripherer Cytoplasmasaum mit feinen Verbindungen zum Kern, bzw. einem perinukleären Hof verklumpter Granula.

TABELLE I

C. Ergebnisse

Ascorbinsäuregehalt der rechten und der linken Nebenniere in Promille des Nebennierengewichtes der Tiere der drei Versuchsreihen (Mittelwert ± mittlere quadratische Abweichung).

Tage	rechts	links
Sympathektomie		
T_o = Normalwerte	3,07 ± 0,09	3,09 ± 0,06
T_1	1,56 ± 0,28	1,77 ± 0,13
T_2	1,59 ± 0,08	1,91 ± 0,27
T_3	1,59 ± 0,17	1,79 ± 0,16
T_7	1,32 ± 0,4	1,91 ± 0,55
T_{11}	1,25 ± 0,18	2,30 ± 0,50
T_{16}	1,53 ± 0,15	2,28 ± 0,17
T_{22}	2,49 ± 0,29	3,03 ± 0,29
T_{30}	2,79 ± x	3,50 ± x
T_{40}	2,41 ± x	3,67 ± x
Thyroidektomie		
T_2	2,50 ± 0,16	2,54 ± 0,18
T_4	2,59 ± 0,16	2,51 ± 0,12
T_7	2,06 ± 0,25	2,04 ± 0,34
T_{11}	1,70 ± x	1,73 ± x
T_{18}	2,96 ± 0,18	2,98 ± 0,19
T_{27}	2,50 ± 0,25	2,52 ± 0,05
T_{40}	2,05 ± 0,16	1,90 ± 0,21
Sympathektomie + Thyroidektomie		
T_2	2,52 ± 0,21	2,76 ± 0,40
T_4	2,81 ± 0,17	2,45 ± 0,23
T_7	2,68 ± 0,30	2,72 ± 0,29
T_{11}	2,36 ± 0,13	2,34 ± 0,15

T_{18}	2,00 ± x	1,70 ± x
T_{27}	2,18 ± 0,46	2,14 ± 0,30
T_{40}	2,59 ± 0,30	2,55 ± 0,11

x = 4. Tier fehlt, Abweichung nicht berechnet.

Die folgenden Abbildungen 1 - 3 geben den Ascorbinsäuregehalt der rechten (_____) und der linken (- - -) Nebenniere der Versuchstiere wieder.

Ordinate: Ascorbinsäure in Promille des Nebennierengewichtes.

Abszisse: Versuchsdauer in Tagen.

Abb. 1 Sympathektomie = SY

Abb. 2 Thyroidektomie = TH

Abb. 3 Sympathektomie + Thyroidektomie = SY + TH

Die darauf folgende Abbildung 4 enthält zur besseren Übersicht die Abb. 1 - 3 in vergrössertem Maßstab. (2 : 1) Die schraffierte Fläche ist ein Mass für die Grösse der Asymmetrie rechts - links. Die durchgezogene waagerechte Linie gibt das Niveau der Normalwerte wieder. Der Normalwert beträgt 3,08 ‰.

ABB 1
SY

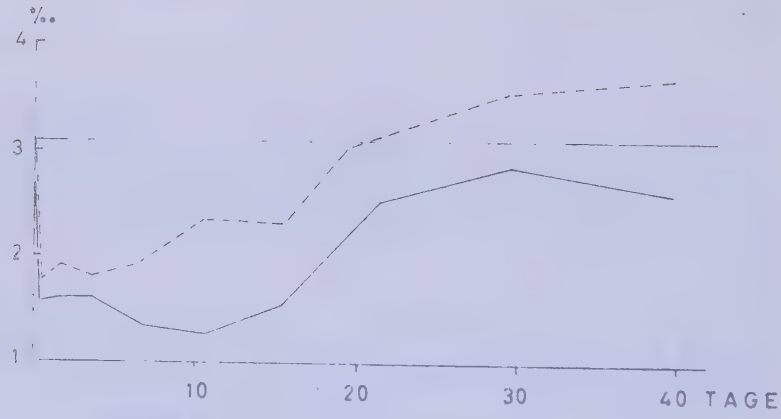


ABB 2
TH

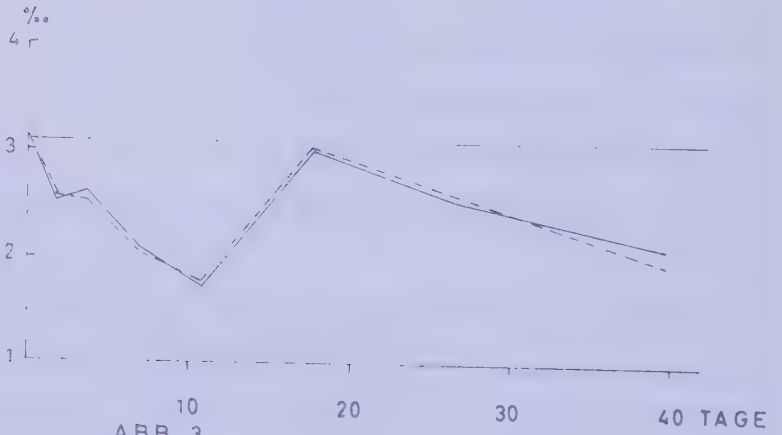
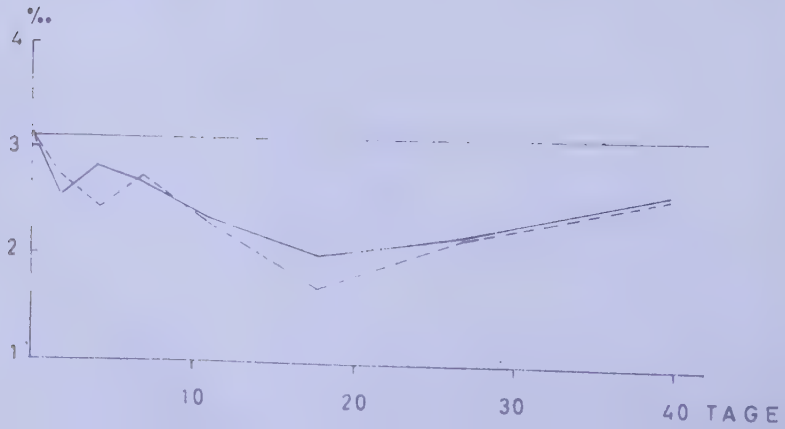


ABB. 3
TH + SY



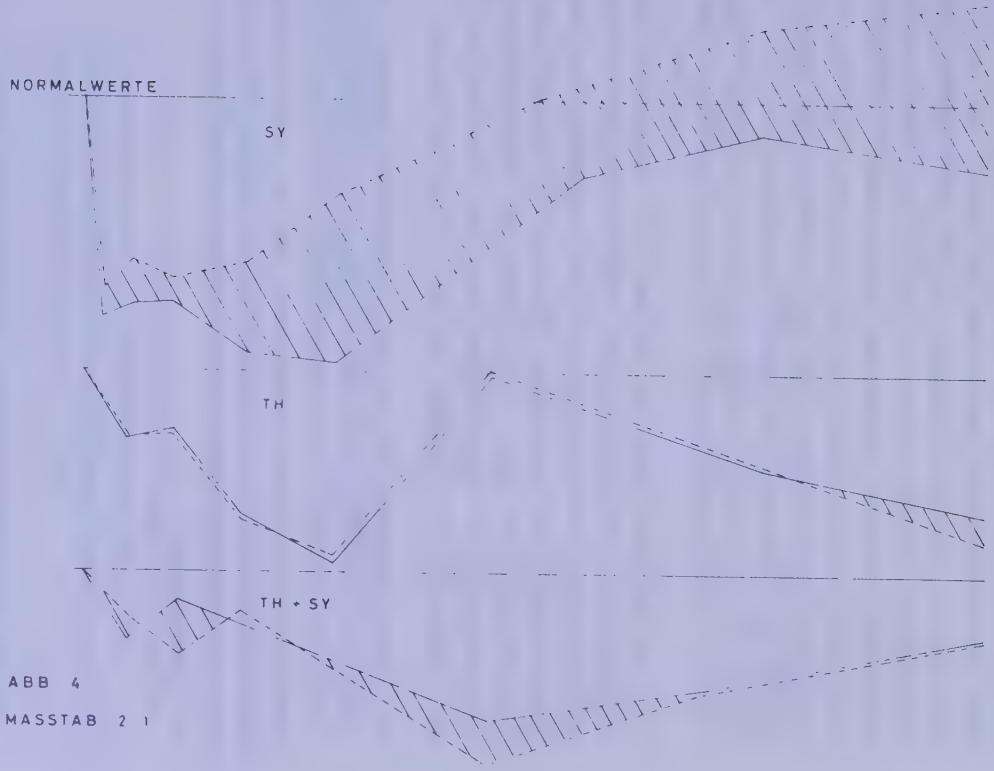


ABB 4

MASSTAB 2 1

Besprechung der Kurvenverläufe:

Bei den sympathektomierten Ratten ist der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren vom ersten postoperativen Tag an stark vermindert. Diese Verminderung ist in der rechten Drüse auffälliger als in der linken. In der Folge steigt der Ascorbinsäuregehalt wieder langsam an, die Asymmetrie bleibt aber erhalten. Nach 22 Tagen hat die linke Drüse wieder die normale Ascorbinsäuremenge. Von T_{22} ab steigt der Ascorbinsäuregehalt bis zum Versuchsende langsam an. In der rechten Drüse steigt der Ascorbinsäurewert bis zum Versuchsende stetig an, erreicht aber nicht die normale Grössenordnung.

Bei den thyroidektomierten Ratten sinkt der Ascorbinsäurespiegel nach der Operation nur langsam und sehr verzögert ab. Der niedrigste Wert wird am 1o. postoperativen Tage festgestellt. Die Asymmetrie zwischen rechts und links fehlt vollständig. Bis zum 17. Tag steigt der Ascorbinsäuregehalt beidseits wieder an auf Normalwerte, um dann bis zum Ende des Versuches von 4o Tagen langsam wieder abzunehmen.

Die Beobachtungen, die bei den sympathektomierten + thyroidektomierten Ratten gemacht werden können, sind sehr ähnlich denen nach alleiniger Thyroidektomie. Beide Kurven verlaufen parallel auf gleichem Niveau. Bis zum 17. Tag fällt der Ascorbinsäurewert in beiden Drüsen gleichmässig ab, um dann bis zum Ende der Versuchsreihe wieder bis zum normalen Spiegel anzusteigen.

TABELLE II

Relatives Gewicht der rechten und der linken Nebenniere während der Versuchszeit.

Nebennierengewicht (mg)

Gesamtgewicht in g

Sympathektomie			Thyroidektomie			Sympathektomie+ Thyroidektomie		
	rechts	links		rechts	links		rechts	links
T_o	0,34 ± 0,04							
T_1	0,34	0,31	T_2	0,39	0,38	T_2	0,35	0,35
T_2	0,39	0,32	T_4	0,31	0,31	T_4	0,27	0,31
T_4	0,35	0,29	T_7	0,23	0,24	T_7	0,25	0,25
T_{16}	0,38	0,31	T_{11}	0,23	0,23	T_{11}	0,22	0,25
T_{40}	0,35	0,28	T_{18}	0,22	0,22	T_{18}	0,31	0,30
			T_{27}	0,24	0,24	T_{27}	0,31	0,30
			T_{40}	0,24	0,23	T_{40}	0,21	0,24

Die Abbildungen 5 - 7 zeigen die oben angeführten Werte in graphischer Darstellung. (_____ rechts, - - - -links)

Abb. 5 Die rechte Drüse ist deutlich grösser als die linke. Das Gewicht der linken Drüse bleibt nahezu konstant.

Abb. 6 Abfall des relativen Nebennierengewichtes beider Drüsen bis zum 11. postoperativen Tag, dann konstant auf diesem erniedrigten Niveau. Beide Drüsen sind atrophisch.

Abb. 7 Abfall des relativen Nebennierengewichtes beider Drüsen bis zum 11. postoperativen Tag, dann geringer Anstieg bis T_{27}, anschliessend erneut Abfall. Beide Drüsen sind atrophisch.

ABB 5

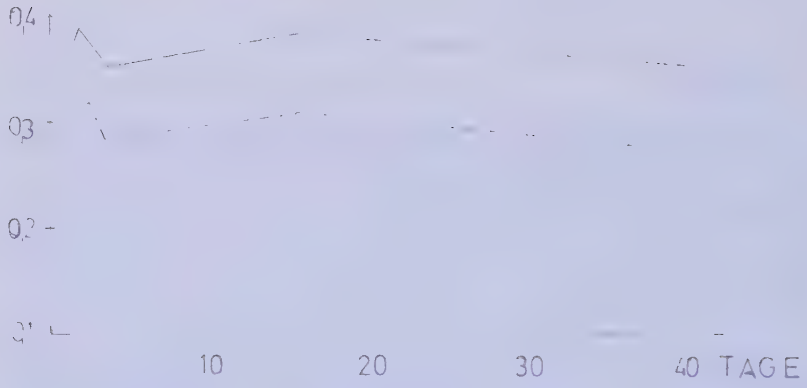
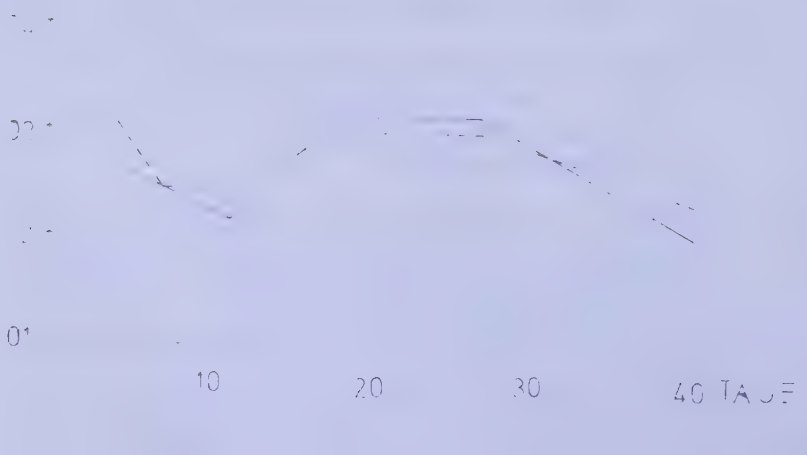


ABB 6

ABB 7



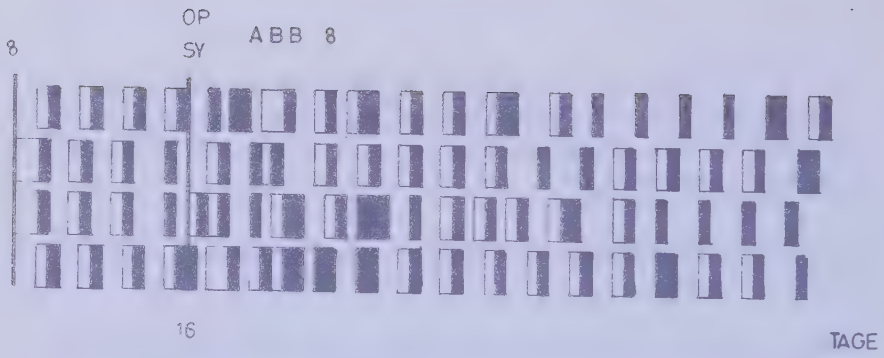
Die Abbildungen 8 - 11 zeigen den Zyklus der Tiere der drei Versuchsreihen. Die umrandeten Felder entsprechen dem Proöstrus, die schwarzen Felder dem Östrus, die leeren Felder dem Diöstrus.

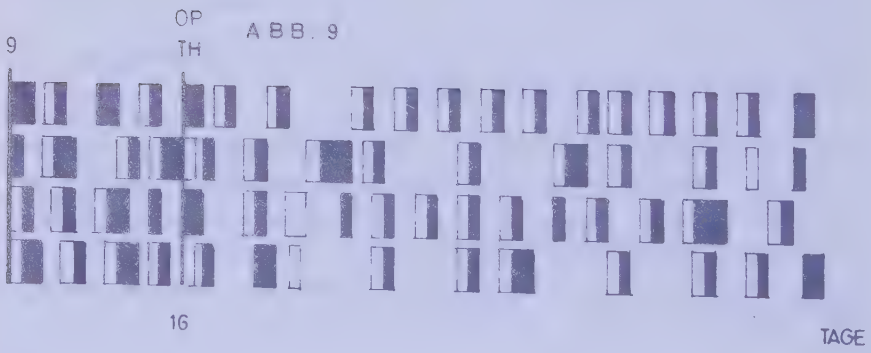
Bei jeder Versuchsreihe wurden vor der Operation 4 Zyklen aufgezeichnet.

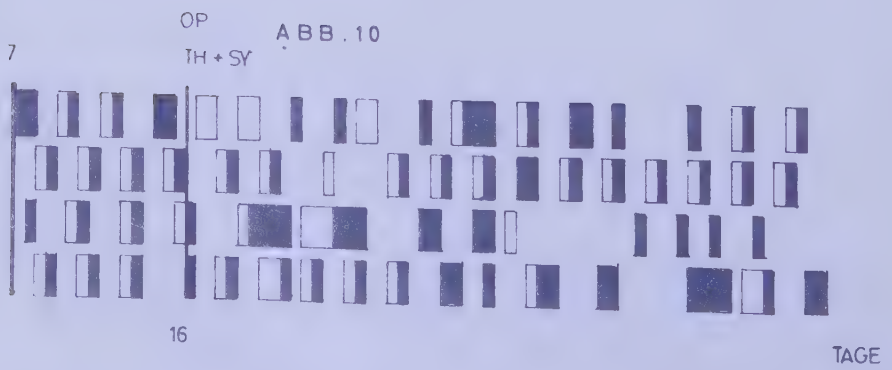
Nach Sympathektomie ist der Zyklus verkürzt. Eine deutliche Verlängerung von Proöstrus und Östrus ist festzustellen. Dies ist in der nachfolgenden Abbildung durch die Anhäufung von umrandeten und schwarzen Feldern ersichtlich. Die Ruhephase des Zyklus, der Diöstrus, ist entsprechend verkürzt.

Nach Thyroidektomie ist der Diöstrus deutlich verlängert, Proöstrus und Östrus sind verkürzt.

Bei den sympathektomierten und thyroidektomierten Tieren ist nach der Operation eine deutliche Verkürzung von Östrus und Proöstrus zu erkennen. Die Diöstrusphase ist deutlich verlängert. Insgesamt zeigt sich nach Thyroidektomie und nach Sympathektomie + Thyroidektomie ein sehr unregelmässiges Bild.


OP
SY
ABB 8
8
16
TAGE


OP
TH
ABB. 9
9
16
TAGE


OP
TH + SY
ABB. 10
7
16
TAGE

Histologie der Ovarien

Die histologische Beurteilung der Ovarien der drei Versuchsreihen richtete sich nach den unter "Methodik" angegebenen Kriterien. Nach entsprechender Auswahl wurde das rechte mit dem linken Ovar verglichen. Ein Unterschied zwischen beiden Seiten konnte nicht gefunden werden.

Das normale Ovar der Ratte ist mit Gelbkörpern aller Reifegrade übersät, sodass es unmöglich ist, eine auffällige Differenz zwischen den zu vergleichenden Präparaten zu finden.

Histologie der Hypophyse

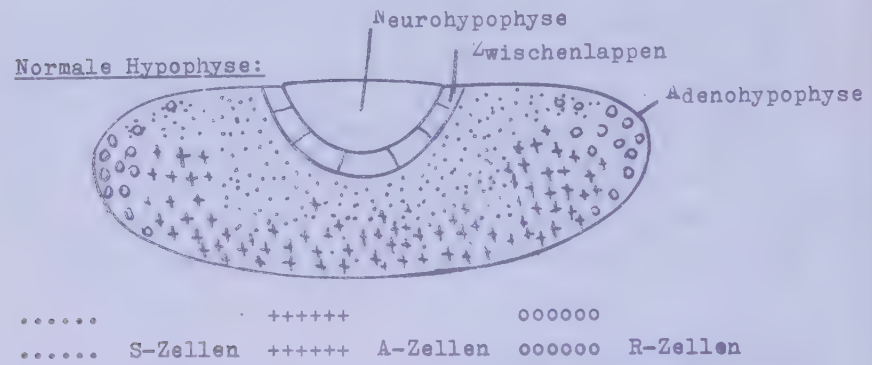
Die Adenohypophyse der Ratte ähnelt ziemlich genau einer Bohne. In der Einkerbung der Bohne liegen die Neurohypophyse und der deutlich abgesetzte Zwischenlappen. Bei unserer Färbemethode zeigt sich folgende Verteilung der 3 Zelltypen.

-Die thyreotropen S-Zellen sind fast ausschliesslich um die Einkerbungsstelle vorhanden. Sie werden in der nachfolgenden Zeichnung als Punkte (.....) dargestellt. Ihre Verteilungszone reicht bis zur Mitte und seitlich bis kurz unter den Rand.

Die Verteilungszone erinnert an das Schattenbild eines Schmetterlings. In dieser Zone sind noch ganz vereinzelt gelbe Zellen, aber keine blauen Zellen vorhanden.

-Im Rest des Querschnitts überwiegend die gelben corticotropen - somatotropen A-Zellen, als Kreuze (+++++) dargestellt. Der gegenüber der Einkerbungsstelle liegende Rand wird ausschliesslich von gelben Zellen eingenommen, im übrigen sind zwischen die gelben Zellen die blauen gonadotropen R-Zellen eingelagert. Diese sind nur in geringer Anzahl vorhanden. Sie werden als Kreise (0000) dargestellt.

Eine leichte Anhäufung der blauen Zellen ist an den sich der Einkerbung anschliessenden Rändern festzustellen.



III. Histologische Veränderungen der Hypophyse nach Sympathektomie

T_1: Die thyreotropen S-Zellen zeigen teilweise eine starke Degranulierung und Vakuolisierung. Diese Veränderungen hat Therèse Fontaine (49) nach cervicaler Sympathektomie beim Kaninchen beschrieben (Färbung nach Mallory). Sie nannte Sie Radspeichenzellen. Sie könnten mit den Gänseblümchenzellen von Dhom (13) identisch sein. Im extremen Grad besteht teilweise nur noch ein schwach anfärbbarer peripherer Zytoplasmasaum, der durch zarte Fäden mit dem Zellkern oder mit einem perinukleären Hof verklumpten Materials verbunden erscheint. Im übrigen ist der Zytoplasmaraum optisch leer.

T_2: Die S-Zellen sind noch stärker degranuliert, die Anzahl der Gänseblümchenzellen hat zugenommen. Die R- und A-Zellen lassen keine Veränderung erkennen. Im ganzen Querschnitt sind die Kapillaren erweitert.

T_3: Die Leerung der S-Zellen ist stärker ausgeprägt. Sie sind insgesamt als fast leer anzusehen. Die R- und A-Zellen sind jetzt schwächer angefärbt.

Das Zytoplasma dieser Zellen erscheint durchsichtig, die Zellgranulation ist vermindert. Symmetrisch über den ganzen Querschnitt verteilt findet sich eine intensive Hyperämie.

T_7: S- und R-Zellen wie nach T_3. Die Degranulierung der A-Zellen schreitet weiter fort. An Stelle der Granula erscheinen Vakuolen.

T_{11}: S-Zellen leer, fast keine Granula. Die R-Zellen sind weiterhin degranuliert und enthalten Vakuolen.

T_{16}: A- und S-Zellen sind immer noch leer. R-Zellen sind normal.

T_{22}: Die Kerne der S-Zellen sind wieder dichter und stärker anfärbbar. In ihrem Cytoplasma sind vereinzelt wieder Granula sichtbar. Die Form der A-Zellen wird einheitlich.

T_{30}: Die S- und A-Zellen sind von Vergleichspräparaten fast nicht mehr zu unterscheiden. Die Granulation scheint wieder "aufgefüllt". Die Zellen sind wieder kräftig gefärbt, die Kerne und die Plasmakonfiguration sind wieder gleichmässig.

T_{40}: Die Zellstruktur erscheint gegenüber normalen Vergleichsschnitten nicht verändert. Die initiale Hyperämie besteht in unveränderter Intensität bis zum Versuchsende weiter.

Die Folgen der Thyroidektomie auf die Hypophyse

T_1: Nach einem Tag sind die drei Zelltypen in normaler Verteilung enthalten. Die thyreotropen S-Zellen sind stärker anfärbbar als die beiden anderen Zelltypen.
Alle drei Zelltypen sind normal granuliert. Besonders um die Einkerbungszone des Hypophysenvorderlappens befindet sich ein durch seine Farbintensität von der Umgebung abgehobenes Feld fuchsingefärbter thyreotroper S-Zellen.
Ganz vereinzelt sind S-Zellen ausserhalb der normalen Zone nachweisbar.

T_4 Nach 4 Tagen nimmt die Farbintensität der S-Zellen noch deutlich zu, bei einzelnen dieser Zellen lassen sich schollige, dunkelrote Einschlüsse erkennen. Sie sind unregelmässig über das Cytoplasma verteilt. Manchmal sind die Einschlüsse von einer Vakuole umgeben. Die fuchsingefärbte Zone hat sich schmetterlingsförmig zur Mitte und nach den Seiten des Hypophysen-Querschnitts ausgebreitet.
Die Grenzzone der Schmetterlingsfigur ist stark aufgelockert und unscharf abgegrenzt.

Vereinzelt sind an dem der Einkerbungsstelle gegenüberliegenden Rand, der bei normalen Hypophysen keine S-Zellen enthält, thyreotrope S-Zellen nachzuweisen.

T_7: Nach 7 Tagen fällt der Zellreichtum auf. Die fuchsinfarbigen S-Zellen sind jetzt über dem ganzen Hypophysen-Querschnitt verteilt. Die scholligen Einschlüsse treten jetzt vermehrt auf. Die Zellkerne der S-Zellen sind prall, intensiv anfärbbar, rund oder oval. Ihr Querschnitt ist grösser und ihre Form ist homogener als die der gelben und blauen Zellen.

T_{11}: Am 11. postoperativen Tag hat sich die Anzahl der A- und R-Zellen im Verhältnis zu den S-Zellen noch weiter vermindert. Die scholligen Einschlüsse sind jetzt fast in jeder S-Zelle nachzuweisen. Vakuolen sind unregelmässig vorhanden. Die Zellkerne der Thyreotropen sind noch praller geworden, sie sind jetzt fast alle kreisrund und stark angefärbt. Die Kerne der gonadotropen und der corticotropen-somatotropen Zellen sind nur schwach anfärbbar und unregelmässig geformt. Ebenso ist das Zellplasma der R- und A-Zellen nur schwach anfärbbar.

T_{18}: Nach 18 Tagen ist die Zellverteilung gegenüber T_{11} nicht weiter verändert.

T_{27}: Die Ausdehnungsfläche der fuchsingefärbten Zellen geht über den ganzen Querschnitt. Die vorher kreisrunden, prallen Zellkerne der Thyreotropen sind aber jetzt kleiner, fleckig gefärbt und unregelmässig konfiguriert.

Das Cytoplasma ist eine intensiv gefärbte, fast homogene Masse. Einschlüsse sind noch vorhanden. Vakuolen sind keine mehr sichtbar. Demgegenüber sind die A- und R-Zellen kaum oder nicht verändert. Ihre Anzahl ist aber nur sehr gering.

T_{40}: Nach 40 Tagen erhält man das unter T_{27} geschilderte Bild noch gesteigert. Die S-Zellen sehen noch erschöpfter aus, die Kernquerschnitte sind platt gedrückt, manchmal spitz ausgezogen. Die Kerninnenstruktur ist verklumpt. Quantitativ aber ist die Zahl dieser Zellen unverändert überwiegend, Qualitativ erscheint ihr Zustand gegenüber den R- und A-Zellen stark reduziert.

Folgen der Sympathektomie auf die Hypophyse thyreopriver Ratten.

T_2: Nach 2 Tagen zeigt sich eine mässige Hyperämie des Hypophysen-Vorderlappens. Ein Netz von offenen Kapillaren zieht sich über den ganzen Querschnitt. Die Anfärbbarkeit der Zellen ist insgesamt vermindert. Das Cytoplasma ist durchscheinend und zart. Einzelne Zellen erscheinen leer. Es ist lediglich ein peripherer Cytoplasma-Saum vorhanden, der durch zarte Ausläufer mit dem Zellkern verbunden ist. Da die Farbe dieser Cytoplasmareste nicht eindeutig identifiziert werden kann, wissen wir nicht, welche Zellen so verändert sind. Da diese Zellen sich aber im "Gebiet" der S-Zellen gehäuft finden, könnten sie nur den "Gänseblümchenzellen" (Dhom) identisch sein. Die Granula der eindeutig unter die S-Zellen fallenden Zellformen erscheint vermindert. Die A- und R-Zellen erscheinen gegenüber normalen Vergleichspräparaten unverändert. Die zahlenmässige und örtliche Aufteilung ist normal.

T_4: 4 Tage nach der Operation ist der Saum der thyreotropen Zellen gegenüber der Umgebung deutlich intensiver angefärbt. Die Zellzahl hat auch quantitativ zugenommen.
Einzelne, zipfelig ausgezogene Haufen roter S-Zellen sind ausserhalb ihrer normalen Zone zu sehen. Die R-Zellen sind nur noch schwach mit Alcianblau anfärbbar, sie sind durchscheinend und zart. Die gelben Zellen enthalten vereinzelt Vakuolen, ihr Zellkern ist im Querschnitt verkleinert gegenüber normalen Zellen.

T_7: Am 7. Tag nach dem Eingriff sind die thyreotropen Zellen ausserhalb ihrer normalen Zone noch vermehrt.

T_{11}: Nach 11 Tagen ist die initiale, mässige Hyperämie nicht mehr festzustellen. Die Verteilung der S-Zellen ist jetzt stark verbreitert. Sie reicht schmetterlingsförmig in das Gebiet der gelben Zellen. Blaue und gelbe Zellen sind an Zahl deutlich vermindert. Sie sind nur schwach anfärbbar. Die Granula der roten S-Zellen wird wieder deutlich sichtbar, teilweise treten grössere, schollige Einschlüsse auf. Die Kerne dieser Zellen werden prall, sie sind stark angefärbt. Der Zelleib ist rund oder oval, der Zellquerschnitt gegenüber R- und A-Zellen deutlich grösser.

T_{18}: 18 Tage nach der Operation sind die S-Zellen über dem ganzen Querschnitt verteilt. Die beschriebenen scholligen Einschlüsse treten verstärkt auf, sie sind jetzt in gut einem Drittel der S-Zellen vorhanden.

T_{27}: Nach 27 Tagen sind die S-Zellen gegenüber T_{18} deutlich verändert. Die Zellkerne sind unregelmässig, länglich zusammengedrückt, mit spitzen Zipfeln. Die Kerninnenstruktur ist zu plumpen, unregelmässigen Partikeln verdichtet. Der Zelleib ist stark homogen angefärbt, die Umrisse sind unregelmässig mit manchmal spitzen Ausläufern. Die R- und A-Zellen sind im Vergleich zu dem oben geschilderten Bild der S-Zellen sehr gleichmässig; im Vergleich zu normalen Präparaten sind

sie lediglich schwächer angefärbt und ihr Granulagehalt ist vermindert.

T_{40}: 40 Tage nach der Operation sind die S-Zellen noch bizarrer. Fast keine Zelle gleicht der anderen. Quantitativ überwiegen sie gegenüber R- und A-Zellen. Sie sehen aber "erschöpft" aus, während die R- und A-Zellen ein Bild der Ruhe zeigen.

D. D I S K U S S I O N

Einerseits ist der Einfluss der Sympathektomie auf die Schilddrüse deutlich an der Jodaufnahme der Schilddrüse, an der Histologie der Schilddrüse und an dem Verhalten des Protein-Gebundenen Jods im Blut der Versuchstiere nachzuweisen.

Andererseits ist der Einfluss der Sympathektomie auf die Schilddrüse mit physiologischen Tests (z.B. Grundumsatz, Lee und Bacq, 31) nicht nachweisbar.

Also muss es durch die Sympathektomie auch zu einer Zunahme der antithyreotropen Substanzen gekommen sein. (Piroth und Comsa)
Es kommt zu einer gleichzeitigen Anregung der Schilddrüse und der Nebennieren nach Sympathektomie. Man kann sich also vorstellen, dass sich das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Drüsen wieder herstellt.

Die vorliegende Arbeit berichtet von 3 Versuchsanordnungen.

1. Sympathektomie
2. Thyroidektomie
3. Sympathektomie + Thyroidektomie

1 und 2 sind bekannt, die 3. Versuchsanordnung ist bisher nicht beschrieben worden.

1 a Die Folgen der Sympathektomie auf die Hypophyse:

Die einseitige cervivale Sympathektomie führt in der Hypophyse der Ratte zu einem allgemeinen Verlust der Zellgranula. Der Grad der Degranulierung ist in den einzelnen Zelltypen unterschiedlich. Dazu besteht eine symmetrische Hyperämie des Hypophysenvorderlappens.

Die Folgen auf die einzelnen Zelltypen:

1. Die basophilen gonadotropen R-Zellen zeigen lediglich während der 1. Versuchswoche eine leichte Vakuolisierung, ebenso ist die Degranulierung auch nur angedeutet.

2. Die basophilen thyreotropen S-Zellen waren erheblich degranuliert. Als Extremform dieses Zustandes sind die von Dhom (13) beschriebenen Gänseblümchenzellen zu erkennen. Dieses Bild trat schon 24 Stunden nach der Operation auf. Am 2. Tag war der Befund noch verstärkt. Nach 4o Tagen zeigen die S-Zellen wieder ein normales Bild.

3. Die acidophilen corticotropen-somatotropen A-Zellen wiesen vom 3. Tage an eine schwächere Färbung auf. Dies steigerte sich bis zum 18. Tag. Nach 4o Tagen waren die A-Zellen wieder normal. Diese Befunde von Piroth und Comsa (35, 37) konnten in unserem Versuch, bei dem die Färbung nach Slidders durchgeführt wurde, bestätigt werden. Die oben beschriebenen Veränderungen an der Hypophyse wurden von Piroth, Oberhausen und Comsa (36) in ihrer Gesamtheit als Ausdruck einer kurzfristigen intensiven Entladung der als Granula gespeicherten "tropen Hormone" der Hypophyse gedeutet. Da dieses Bild der Degranulierung, Vakuolisierung und verminderter Anfärbbarkeit über längere Zeit, d.h. bis zur 4. Woche nach der Operation sichtbar ist, muss dieser Zustand im späteren Verlauf wohl als Verminderung der Hormonproduktion nach Sympathektomie gedeutet werden.

Vielleicht ist das normale Verhältnis zwischen Produktion und Abgabe der "tropen Hormone" nicht wieder hergestellt. (Abgabe relativ grösser?)

Gegen Ende der Versuchsperiode, also nach 4o Tagen, erscheint die Hypophyse histologisch wieder normal.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass kurzfristig eine intensive Anregung der Hypophyse nach Sympathektomie besteht, mittelfristig bis zur 4. Woche wahrscheinlich eine erhöhte Abgabe der Hormone der Hypophyse festzustellen ist, langfristig wieder eine zunehmende Normalisierung im Aktivitätszustand der Hypophyse zu beobachten ist.

b. Die Folgen der Sympathektomie auf die Nebennieren:

1. Die Anregung der Nebennieren nach Sympathektomie ist bilateral, jedoch auf der rechten sympathektomierten Seite messbar stärker. Im vorliegenden Versuch (Ascorbinsäurebestimmung) konnte während der ganzen Versuchsdauer von 4o Tagen eine deutliche Asymmetrie der rechten gegenüber der linken Nebenniere beobachtet werden. In unserem Versuch stieg der Ascorbinsäuregehalt der rechten Nebenniere bis zum Versuchsende nicht mehr auf das normale Niveau an, während der der linken Drüse nach ca. 2o Tagen dieses Normalniveau erreicht und bis zum Ende des Versuchs noch langsam ansteigt.

2. Diese Ergebnisse wurden von Jung und Comsa (23, 24) in früheren Versuchen schon gesehen.

3. Nach einseitiger cervicaler Sympathicusextirpation steigen die 17-Ketosteroide und die 11-Oxysteroide in Harn an (24). Dazu parallel sinken der Ascorbinsäure- und der Cholesterolgehalt in den Nebennieren ab (23).

4. Diese Veränderung der Nebennieren konnte lediglich durch cervicale Sympathektomie hervorgerufen werden.

Vogt konnte nach Splanchnicotomie keine Anregung der Nebennieren feststellen. (zit. nach 36)

Wir sehen also nach Sympathektomie bilaterale Anregung der Nebennieren, rechts stärker als links. Die Operation könnte also die Sensibilität der rechten Nebenniere für Corticotropin erhöhen. Es ist aber auch möglich, dass die Asymmetrie vasomotorisch bedingt ist. Sympathektomie hat Vasodilatation der ganzen entsprechenden Körperhälfte zur Folge. (Leriche) (mündl. Mitteilung) Für die Nebenniere konnte diese Alternative nicht entschieden werden. Für die Schilddrüse gilt jedenfalls die vasomotorische Erklärung. (Oberhausen u. Comsa,34)

Die initiale bilaterale Anregung kann durch die nach Sympathektomie auftretende, anfänglich intensiv verstärkte Ausschüttung von "tropen Hormonen" aus der Hypophyse erklärt werden. Durch den temporären Anstieg der corticotropen Hormone im Blut wird auch die linke Nebenniere verstärkt stimuliert.

5. Das relative Gewicht der rechten Nebenniere nimmt um fast 1/3 zu. Das Gewicht der linken Drüse bleibt konstant.

C. Die Folgen der Sympathektomie auf das Ovar:

Als Folge der einseitigen cervicalen Sympathektomie der Ratte ist der Zyklus beschleunigt. (BAGÉ 1932, IFFT 1954, zit. nach 36). Dieser Befund wird auch in einer Arbeit von Comsa (25) beschrieben. In unserem Versuch ist der Zyklus bis zur Mitte der Versuchszeit von 6o Tagen deutlich beschleunigt. Zwischen zwei Östren dauert der Diöstrus nur einen Tag. Der Östrus kann mehr als 3 Tage dauern. Der Metöstrus ist histologisch nur selten zu erfassen. Nach Ablauf der halben Versuchszeit, also nach 3o Tagen, treten nur noch vereinzelt Zeichen der Anregung auf. Teilweise dauert ein Östrus noch 2 Tage. Dieser Befund entspricht den früheren Arbeiten (25).

Die lumbale Sympathektomie hat auf den Zyklus der Ratte keinen Einfluss. (BACQ 1932, IFFT 1954 zit. nach 36). Hieraus kann man schliessen, dass die Beschleunigung des Zyklus nach cervicaler Sympathektomie nur Folge der Entladung der Hypophyse sein kann. Ein direkter Einfluss auf das Parenchym der Ovarien kann ausgeschlossen werden.

Ovar-Histologie:

Wie unter "Ergebnisse" ausgeführt, ergibt die histologische Untersuchung der Ovarien keine brauchbaren Resultate.

Die einseitige cervicale Sympathektomie führt demnach zu einer Entladung der Hypophyse. Eine Seitendifferenz der in der Hypophyse entstehenden Folgen- Degranulation, Vakuolisierung, verminderte Anfärbbarkeit - kann nicht festgestellt werden. Man kann sich vorstellen, dass der Einfluss der Sympathektomie auf die Hypophyse über den Weg Sympathicus-Hypothalamus -Portalplexus vermittelt wird. Die vorübergehende Erhöhung des Blutspiegels der Hypophysenhormone führt zu einer bilateralen Anregung der Hypophyseneffektoren, was sich in unserem Versuch durch das Absinken des Ascorbinsäurespiegels beider Nebennieren und der Beschleunigung des Zyklus äussert.

Durch die vasomotorischen Veränderungen der Sympathektomie erhält die rechte Nebenniere pro Zeiteinheit mehr Corticotropin als die linke Nebenniere, sodass es dadurch zusätzlich zur bilateralen Anregung zu einer noch intensiveren der rechten (sympathektomierten) Nebenniere kommt. Im Ovar konnte histologisch kein ähnlicher Befund erhoben werden.

Die Anregung der Effektoren der Hypophyse führt durch den bekannten feed- back- effect auf die Hypophyse zu einer Reduzierung ihrer Aktivität, was zu einem Abfall der Hormonausschüttung führt.

Es wird daher in der Hypophyse ein Bild verminderter Leistung sichtbar, was sich auf die peripheren Effektoren wiederum wie folgt auswirkt:

In der linken Nebenniere kann eine verminderte Aktivität festgestellt werden, (Anstieg der Ascorbinsäurewerte über Normalniveau) während die rechte Nebenniere auf Grund der durch die Sympathektomie hervorgerufenen Vasodilatation pro Zeiteinheit mehr Corticotropin enthält und deshalb leicht angeregt bleibt. Dieser Anregungszustand der rechten Drüse bleibt bis zum Ende der Versuchszeit bestehen, während die linke Drüse nach ca. 3 Wochen anscheinend einen Ruhezustand zeigt. Für das Ovar kann wegen der Unbrauchbarkeit der Histologie die Asymmetrie nicht beobachtet werden.

Die Sympathektomie hat nach diesen Befunden eine Veränderung des hormonellen Gleichgewichts zur Folge. Das anfängliche hormonale Ungleichgewicht reguliert sich also über den Feed-Back-Mechanismus wieder ein.

Die Asymmetrie bleibt langfristig bestehen. Die Gesamtmenge der kreisenden Hormone erscheint gegen Versuchsende wieder normal.

II Wechselbeziehungen Gonaden - Nebennieren

Die enge biochemische Verwandtschaft zwischen den Gonaden und den Nebennieren ist ein klassischer Begriff. Ebenso ist eine enge physiologische Verwandtschaft zwischen den Nebennieren und den Gonaden klassisch.

III a Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse. Die Folgen der Thyroidektomie auf die Hypophyse.

Die thyreotropen, fuchsingefärbten S-Zellen nehmen quantitativ zu. Ihr Funktionszustand ist stark angeregt . Nach initialer, geringgradiger Degranulierung treten im Cytoplasma schollige Einschlüsse auf, die eine verstärkte Bildung

"tropen Hormone" vermuten lassen. Diese Zellen werden als Thyroidektomie-Zellen bezeichnet. Die Zellkerne sind prall, rund und intensiv gefärbt.

Die R- und A-Zellen sind nur schwach anfärbbar. Die Granula ist nicht auffällig verändert. Sie sind im Vergleich zu normalen Tieren quantitativ deutlich vermindert. Ihr Erscheinungsbild suggeriert einen Ruhezustand.

Ob die Vermehrung der S-Zellen und die Verminderung der A- und R-Zellen relativ oder absolut ist, kann nicht geklärt werden. Möglich ist eine Neubildung von von S-Zellen, eine Umwandlung von R- und A- in S-Zellen oder eine Ausdifferenzierung undefinierter Zellen, möglicherweise der "Chromophoben" nach Herlant (27) in S-Zellen.

Insgesamt entsteht der Eindruck, dass sich die Hypophyse fast einseitig auf die Produktion von thyreotropem Hormon umgestellt hat.

Das Maximum der Produktionsmöglichkeit für "tropes Hormon" scheint ungefähr in der Mitte des Versuchszeitraumes erreicht. Von T_{18} ab sehen die thyreotropen Zellen zunehmend "erschöpft" aus. Ihr zahlenmässiges Übergewicht bleibt aber erhalten.

b. Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüsen und Nebennierenrinde.
Die Folgen der Thyroidektomie auf die Nebenniere.

Es wurde schon in der Diskussion erwähnt, dass die Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüsen und Nebennierenrinde verschiedene Folgen der cervicalen Sympathektomie auf das hormonale Gleichgewicht erklären können. Aus diesem Grunde ist es erforderlich, diese Wechselbeziehungen ausführlicher zu kommentieren.
Insgesamt ist ein Antagonismus beider Drüsen bekannt. Dieser Begriff ist klassisch.

1. Einerseits hat Hammet (2o) gesehen, dass die Nebennieren nach Thyroidektomie atrophieren (von uns bestätigt).

2. Andererseits hat Zwemer (zit. nach 7/S 1o6)gesehen, dass der substitutive Corticoidbedarf der adrenopriven Katze ansteigt, wenn das Tier zusätzlich Thyroxin bekommt.

3. Wenn man die Schilddrüse und die Nebennieren simultan z.B. durch Kälte stimuliert (5), so hebt die Stimulation der Nebenniere die Stimulation der Schilddrüse vollständig auf. Nur bei adenopriven Tieren kann die Schilddrüse messbar stimuliert werden.

4. Nach ACTH - Infusion erhöht sich der Corticosteroid-Gehalt im Nebennieren-Venenblut um 1oo%. Werden die Tiere vorher mit Thyroxin behandelt, nimmt der corticosteroid-Gehalt nur um 4o % zu (16).

5. Nach Cortison-Verabreichung sinkt die Anreicherung von Jod^{131} in der Schilddrüse um 43 % (43).

6. Thyroxin-Injektionen haben Hypertrophie der Nebennieren zur Folge (zt. nach 8).

7. Die Folgen der Adrenalektomie auf die Schilddrüse wurden divergent beschrieben (zit. nach 7).

   Diese Divergenz wurde von Kürten, Schäfer und Krämer aufgeklärt (28). Nach diesen Autoren ist die J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse bei adrenopriven Ratten:

   - intensiv gesteigert, wenn die Tiere durch NaCl-Zugabe im Trinkwasser in gutem Allgemeinzustand erhalten werden,
   - besonders vermindert bei sub finem untersuchten Tieren.

Demnach hat Adrenalektomie Anregung der Schilddrüse zur Folge. Das wird durch den tiefen Verfall des Allgemeinzustandes verdeckt. Über den Mechanismus dieser Beziehung wurden verschiedene Erklärungen abgegeben (die wahrscheinlich alle gültig sind):

a. Corticoide hemmen die Abgabe von thyreotropem Hormon durch die Hypophyse (6).

b. Corticoide hemmen den Einfluss des exogenen thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse (42).

c. Corticoide hemmen die Wirkung des Thyroxins auf den Grundumsatz, nicht aber die Wirkung des Trijodthyronins (1). Man könnte sich vorstellen, dass Cortison wahrscheinlich die Umwandlung des Thyroxins in Trijodthyronin hemmt.

8. In unserem Versuch wird eine deutliche Atrophie der Nebennieren nach Thyroidektomie festgestellt. Das relative Nebennierengewicht sinkt in unserem Versuch um gut ein Drittel des Ausgangswertes ab. Die Ascorbinsäure-Konzentration fällt in beiden Nebennieren nach der Operation ab. Nach klassischer Deutung würde dies eine Anregung der Nebennieren bedeuten.

Nach einer Mitteilung von Comsa enthalten atrophische Nebennieren ebenfalls relativ weniger Ascorbinsäure als normale. Der Abfall der Ascorbinsäurenkonzentration der Nebennieren nach Thyroidektomie kann deshalb nicht als Anregung gedeutet werden.

C. Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüsen und Ovarien.
Die Folgen der Thyroidektomie auf die Ovarien.

1. In unserem Versuch wird nach Thyroidektomie der Zyklus unregelmässig. Insgesamt ist er verlangsamt, die Ruhephasen sind stark verlängert. Zeitweise kann über 6 Tage das histol. Bild des Diöstrus gesehen werden.

2. Wir bestätigen die Beobachtungen von Lee (3o), wonach der Zyklus nach Thyroidektomie verlangsamt ist.

3. Die Angaben von Bokelmann und Schering (2), die die gleiche Beobachtung wie unter 1. und 2. mitteilten.

4. Sexualhormone hemmen die Thyreotropinabgabe durch die Hypophyse (zit. nach 27).

5. Thyroxin hemmt die Östradiolwirkung auf die Vaginalschleimheit (zit. nach 27).

6. Östradiol hemmt die Thyroxinwirkung auf den Grundumsatz (4o) auf die Kreatinurie (7) und behindert die Wirkung des Thyroxins auf den Thiouracilkropf (12, Sanchez-Diss).

7. Testosteron vermindert die Thyroxinwirkung auf die Kreatinekretion bei Affen (21) und bei Meerschweinchen (7).

8. Die Wirkung des Gonadotropins wird bei weiblichen Ratten durch Thyroxin gehemmt (22).

9. Nach Kastration wird die J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse geringer (27).

IV a Die Folgen der Sympathektomie + Thyroidektomie auf die Hypophyse der Ratte.

In den ersten Tagen nach der Operation kann man eine mässige Hyperämie und eine angedeutete Degranulierung der S-Zellen feststellen. Dieser Befund entspricht dem Zustand nach alleiniger Sympathektomie, allerdings abgeschwächt. Später erscheinen die S-Zellen stärker anfärbbar und enthalten schollige Einschlüsse. Man kann hieraus schliessen, dass die initial verstärkte Hormonabgabe der S-Zellen durch eine noch stärkere Hormon-Produktion kompensiert wird. Dieser Vorgang ist schon nach 4 Tagen festzustellen und steigert sich bis zum 27. Tag, worauf dann eine Erschöpf ungsphase folgt. Die R- und A-Zellen sind nur schwach anfärbbar. Jetzt verhält sich die Hypophyse entsprechend einer alleinigen Thyroidektomie.

Zusammenfassend kann man 2 Phasen erkennen:

1. Initial, etwa bis zum 4. Tag, angedeutete Folgen wie bei der Sympathektomie, wobei lediglich die S-Zellen betroffen scheinen.

   Ab 4. Tag überwiegen die Folgen der Thyroidektomie, wobei die quantitative Zunahme und die vermehrte Hormonproduktion in den S-Zellen lediglich zeitlich verzögert sind.

   Die Anzahl der S-Zellen ist gegenüber R- und A-Zellen stark vermehrt. Die R- und A-Zellen sind nur schwach anfärbbar, der Granulagehalt erscheint vermindert. Insgesamt zeigen sie ein Bild der Ruhe, während die S-Zellen bis zum 27. Tag ein Bild stark gesteigerter Aktivität bieten, um dann in einen Art "Erschöpf ungszustand" überzugehen. Wie bei der alleinigen Thyroidektomie scheint sich die

Hypophyse fast ausschliesslich auf die Produktion des thyreotropen Hormons umgestellt zu haben, da ja auch bei dieser Operation der periphere Effektor fehlt.

b. Die Folgen der Sympathektomie + Thyroidektomie auf die Nebennieren der thyreopriven Ratte.

Die Kurven der rechten und linken Nebenniere verlaufen nahezu parallel auf dem gleichen Niveau. Es ist demnach keine Seitendifferenz rechts-links festzustellen. Die Werte für den Ascorbinsäuregehalt nehmen in beiden Drüsen bis zu T_{18} um ca. die Hälfte der Normalwerte ab, um dann bis zum 4o. Tag beidseits wieder bis in die Höhe der Normalwerte gleichmässig anzusteigen.

Ausserdem ist der schlagartige Abfall des Ascorbinsäuregehaltes beider Drüsen am 2. postoperativen Tag, wie er nach alleiniger Sympathektomie festgestellt werden kann, nach der Doppeloperation sehr viel weniger deutlich. Der Ascorbinsäuregehalt fällt lediglich um o,2 o/oo, während er bei alleiniger Sympathektomie um 1,5 o/oo, d.h. auf die Hälfte des Normalwertes abfällt.

Das relative Gewicht beider Nebennieren fällt in beiden Drüsen symmetrisch ab. Beide Drüsen sind am Versuchsende atrophiert. Nach der schon früher (nach Thyroidektomie) mitgeteilten Beobachtung von Comsa enthalten auch atrophierte Nebennieren relativ weniger Ascorbinsäure als normale. Der leichte Abfall der Ascorbinsäure bei der vorliegenden Atrophie der Nebennieren ist also nicht als Test der Anregung aufzufassen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass nach Sympathektomie + Thyroidektomie von dem Bild nach alleiniger Sympathektomie fast nichts mehr erkennbar ist. Der

Zustand nach der Doppeloperation ist vielmehr dem Zustand nach Thyroidektomie vergleichbar. Hieraus kann man also schliessen, dass die Anwesenheit der Schilddrüse notwendig ist, damit es zur vollen Ausbildung der Sympathektomiefolgen auf die Nebennieren, (schlagartige bilaterale Anregung postoperativ, rechts stärker als links) und Hypertrophie der rechten Drüse kommen kann.

C. Die Folgen der Sympathektomie und Thyroidektomie auf das Ovar.

Das Bild des Zyklus wird unregelmässig. In der Hauptsache hat man den Eindruck, dass die Ruhephase also der Diöstrus nach Sympathektomie und Thyroidektomie verlängert erscheint. Dieses Bild erinnert an den Zustand nach Thyroidektomie allein. Von den Folgen der Sympathektomie kann bei diesen Tieren nichts mehr erkannt werden. Man kann also analog zu dem Befund an den Nebennieren für den Zyklus-Ablauf sagen, dass die Sympathektomiefolgen (intensive Anregung der Follikelphase) zum Teil von der Anwesenheit der Schilddrüse bedingt sind. Der Zyklus der sympathektomierten und thyroidektomierten Ratte ist ähnlich dem Zyklus der thyroidektomierten Ratte.

Nach der Doppeloperation Sympathektomie + Thyroidektomie sind die Veränderungen an Nebennieren und Ovarien fast identisch mit den Veränderungen nach alleiniger Thyroidektomie. Die Veränderungen an der Hypophyse sind ebenfalls nahezu identisch mit den Veränderungen nach alleiniger Thyroidektomie. Man kann also sagen, dass die Thyroidektomie die Folgen der Sympathektomie fast vollständig aufhebt. Daraus geht

hervor, dass die Veränderungen des hormonellen Gleichgewichts zwischen Hypophyse und Endokrinum nach Entfernung eines Effektororgans tiefgreifender sind als nach Sympathektomie. Das könnte die fast einseitige Einstellung der Hypophyse auf die Produktion von Thyreotropin ausdrücken, unter Verminderung oder Aufhebung der Produktion von corticotropen und gonadotropen Hormonen. Eine zweite Erklärung könnte eine Beobachtung von Eartley und Leblond (17) geben, die Thyroxin als "permissive factor" für die Wirksamkeit von ACTH bezeichnen.

Zusammenfassung

I Es wurde versucht, die Rolle der Schilddrüse bei den Folgen der cervicalen Sympathektomie zu prüfen.

II Zu diesem Zweck wurde der rechte cervicale Sympathikus bei 32 Ratten gleichzeitig mit der ganzen Schilddrüse extirpiert.
Als Vergleichsreihe wurden 4o Tiere nur sympathektomiert, 32 Ratten nur thyroidektomiert. Unsere Technik der Sympathektomie wird beschrieben.

III Die Folgen der verschiedenen Operationen wurden untersucht.

A) an der Hypophyse histologisch (nach Slidders,)
B) an den Nebennieren durch Bestimmung der Ascorbinsäure (Roe und Kuether) und der relativen Gewichte.
C) am Ovar histologisch und durch Verfolgung der Zyklen mit Hilfe von Vaginalabstrichen (Courrier). Diese Methode wird beschrieben.

IV Die Ergebnisse an thyreopriven sympathektomierten Ratten wurden durch Vergleich mit sympathektomierten oder thyroidektomierten Tieren kontrolliert. Jeder experimentelle Punkt wurde an je 4 Tieren der 3 Gruppen geprüft.

Die Veränderungen an der Hypophyse und an den Nebennieren wurden während 4o Tagen verfolgt, der Zyklus wurde während 6o Tagen kontrolliert.

V Es konnte folgendes festgestellt werden:

A) Die Veränderungen der Hypophyse verlaufen in zwei Phasen:

a) In den ersten Tagen nach der Doppeloperation überwiegen die Folgen der Sympathektomie. Diese initiale Phase ist kürzer und schwächer als nach alleiniger Sympathektomie.

b) Nach 4 Tagen überdecken die Folgen der Thyroidektomie die Folgen der Sympathektomie. In der Folge sind ausschliesslich die Folgen der Thyroidektomie sichtbar.

B) In den Nebennieren sind die bekannten Folgen der Sympathektomie

a) in den ersten Tagen Anregung beider Drüsen (rechts stärker als links)

b) später Persistenz der Anregung rechts und Ruhe links,

durch die gleichzeitige Thyroidektomie vollständig verhindert. Die Nebennieren bei diesen Tieren verändern sich wie nach alleiniger Thyroidektomie.

C) Die Folgen der Sympathektomie/Thyroidektomie auf den Ovarialzyklus verlaufen ebenfalls wie nach alleiniger Thyroidektomie.

VI Es konnte gefolgert werden

A) Auf die Hypophyse hat Verlust der Schilddrüse einen stärkeren Einfluss als die Sympathektomie. Die Folgen der Sympathektomie sind durch gleichzeitige Thyroidektomie verkürzt und abgeschwächt. Die Folgen der Thyroidektomie sind durch die Sympathektomie nicht beeinflusst.

Die Hypophyse stellt sich anscheinend überwiegend oder ganz auf die Produktion von Thyreotropin um.
Es kommt zu einer starken Hormonneubildung in den thyreotropen Zellen und zu einer quantitativen Vermehrung. Die Funktionsfähigkeit der corticotropen und gonadotropen Zellen ist stark eingeschränkt, ihre Anzahl ist deutlich vermindert.

B) Die Nebennieren und die Ovarien von Ratten verhalten sich nach Sympathektomie und Thyroidektomie so, als wären die Tiere nur thyroidektomiert.

Die Folgen der Sympathektomie sind durch Thyroidektomie vollständig aufgehoben, die Folgen der Thyroidektomie sind durch Sympathektomie nicht beeinflusst.

VII Eine mögliche Erklärung des Versuchsergebnisses könnte die mehr oder weniger einseitige Einstellung der Hypophyse auf die Produktion des Hormons sein, dessen peripherer Effektor und dessen Feed- Back-Bremse fehlt. In unserem Versuch die Einstellung der Hypophyse auf die Produktion von Thyreotropin. Eine zweite Erklärung könnte die Mitteilung von Eartley und Leblond sein (15), die Thyroxin als "permissive factor" für ACTH bezeichnen.

1. BASTENIE, P. und ERMANS A.M. — Effect of cortisone on the action of thyroxine and triiodothyronine. Endocrinology 62 245 1958

2. BOKELMANN, B. und SCHERINGER, W. — Die Folgen der Thyroidektomie auf den Ovarialzyklus der Ratte. Arch.f.Gynäk. 148 1932

3. BOTKIN, H. und JENSEN, H. — Effect of epinephrine and thyrotrophin on the thyroid function in rat. Endocrinology 5o 68 1952

4. BROWN-GRANT, K. — Effect of some gonadal hormones on the activity of the thyroid on the rabbit. J.physiol.(Lond) 127 39o 1955

5. BROWN-GRANT, K. — Effect of ACTH and adrenal steroids on thyroid activity in the rabbit. J.physiol.(Lond) 131 58 1956

6. BROWN-GRANT, K. HARRIS, G.W.und REICHLIN, S. — Influence of the adrenal cortex on the activity of the thyroid of the rabbit. J.physiol.(Lond) 126 41 1956

7. COMSA, J. — Les antithyroidiens biologiques. Paris, Doin, 1953

8. COMSA, J. Über die neurovegetative Koordination der endokrinen Funktionen. Ann.univ.sarav. 11 1964

9. COMSA, J. Mécanisme de la stimulation de la corticosurrénale à la suite de la sympathectomie cervicale chez le rat. Ann.d'endocrinol 24 393 1963

1o. COMSA, J. Folgen der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf die Schilddrüse der Ratte. Pflügers Archiv 277 16 1963

11. COMSA, J. Mécanisme de l'influence de la sympathectomie cervicale sur la corticosurrénale du rat. A,R.Acad. Sci. 258 3575 1964

12. DESCLIN, L.und ERMANS,M. Action de l'hormone folliculaire sur l'avtivité thyreotrope de l'hypophyse chez le rat. C.R.soc.biol. 143 1277 195o

13. DHOM, G. und TIETZE,H.U. On experimental histophysiology of the ß-cells of the rat pituitary after examinations with the performic acid-alcain blue reaction. Endokrinologie 42 284 62

14. DULACH, J. BOUVET,P. und LEVILLAIN,R. Effect exercé par le propylthiouracil sur la teneur en adrénaline de la surrénale du cobaye. C.R.soc.biol. 147 15ɔo 1953

15. EARTLY, H. und LEBLOND, C.P. — Identification of the effects of thyroxine mediated by the hypophyse Endocrinology 66 2oo 196o

16. ENDRÖCZI,E. BATA. G. und LISAK, K. — The infhience of D,L-thyroxine upon adrenocortical secretion in the cat. Z.Vitam.-Hormon-Fermentforschung 9 379 1958

17. EPSTEIN, D. CANTAROW, A. FIEDLER, G. PASCHKIS, K. — Inhibition of thyroid function by cortisone and ACTH in hypophysectomited rats. Proc.soc.f.exper.biol.a.med 82 5o 1953

18. FARRIS, E.J. and GRIFFITH,J.Q. — The Rat, Philadelphia, Lippincolt 1949

19. FONTAINE, TH. — Corrélations hormonales de la glande pituitaire en fonction de son innervation sympathique. Nancy, G.Thomas 1939

2o. HAMMET, F.S. — Les conséquences de la thyroidectomie sur l'état fonctionnel de la cortico-surrénale chez le rat. Ibid. 34 195 1924

21. JAILER, J.W. — Effect of testosterone propionate on creatinuria of experimental hyperthyroidism. Endocrinology 29 89 1941

22. JOHNSON, TH.N. und MEITES, J.
Effects of hypo-and hyper-parathyroidism in gonado-trophin rats and mice on ovarian response to equine gonadotrophin.
Proc.soc.exper.biol.a.med.
75 155 1950

23. JUNG, A. et COMSA, J.
Conséquences de l'extirpation du ganglion cervicale supérieur sur l'état fonctionel de la corticosurrénale chez le rat.
Ann.d' endocrinol.
19 17 1958

24. JUNG, A. et COMSA, J.
Conséquences de l'extirpation unilaterale du ganglion cervicale superieur sur le taux urinaire des 17- cétostéroides et des 11-oxy-stéroides chez le rat.
C.R.soc.biol.
15 578 1956

25. JUNG, A. et COMSA, J.
Conséquences de l'extirpation du ganglion cervicale supérieur sur le cycle oestrien de la ratte.
Ann.d' endocrinol.
18 lolo 1957

26. KÖNIG, W.
Funktion der Schilddrüse und Blutdruckwirkung des Adrenalins.
Arch.f.exper.Path.u.Pharm.
134 36 1928

27. KRÄMER, H.
SCHÄFER, H.
KÜRTEN, B.
Der Einfluss der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf Schilddrüse und Nebenniere bei der kastrierten Ratte.
J.de physiol. 60 478 1969

28. KÜRTEN, B.
SCHÄFER, H.
KRÄMER, H.
Der Einfluss der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf das Ovar und die Schilddrüse der adrenalektomierten Ratte.
Ann d' endocrinol 30 164 1969

29. LANGHAM, V. and GUSTAVSON, B
Effect of the level of thyroid activity on response of ovariectomized rats.
Amer.j.physiol. 150 760 1947

30. LEE, M.O.
Studies on the oestrous cycle in the rat.
Endocrinology 20 43 1926

31. LEE, M.O. und BACQ, Z.M.
Failure of symphatetic extirpation to affect the basal metabolic action of adrenaline in the rat
Amer. J.physiol. 103 637 1933

32. MOGNILEWSKY, J.A.
TORRES, N.H.
Changes in the concentration of ascorbic acid induced by estradiol on endocrine glands of male rats.
Acta phys.lat.amer. 10 25 1960

33. MORRIS, D.M.
Adrenal hypertrophy in white leghorn cockerel after treatment with thiouracil and thyroidectomie.
Science (Lancaster) 117 61 1953

34. OBERHAUSEN, E. et COMSA, J.
Mécanisme des conséquences de la sympathectomie cervicale sur la thyroide.
C.R.Acad.Sci. 258 3575 1964

35. PIROTH, M. et COMSA, J.
Auswirkungen der cervicalen Sympathektomie auf den Hypophysenvorderlappen der Ratte.
Endokrinologie 46 5-6 1964

36. PIROTH, M. OBERHAUSEN, E. et COMSA, J.
L'influence du système nerveux sympathique sur les glandes à secretion interne.
Path.-Biol. 12 looo 1964

37. PIROTH, M. und COMSA, J.
Folgen der einseitigen cervicalen Sympathektomie auf die Hypophyse der Ratte.
Tagung der D,Ges.für Pathologie Basel 1963

38. SAYERS, G. und Mitarbeiter
Effect of adrenocorticotropic hormone on the ascorbic acid and cholesterol content of the adrenal,
Proc.soc.f.exper.biol.a.med. 55 238 1944

39. SCHLIEPHAKE, E.
Zur Kenntnis des Schilddrüseneinflusses auf die Wirkuhg vegetativer Gifte,
Arch.f.exper.Path.u.Pharm. 132 349 1927

40. SHERWOOD. T.C. Effect of stilbestrol on basal metabolism of experimental hyperthyroid rats. Endocrinology 26 693 1940

41. SKOVACS, S und VERTER, M. Influence of corticoids on the thyroid radioiodine metabolism Endokrinologie 43 105 1962

42. VERZAR, F. und VIDOVIC, V. Action of thyrotropic hormone and cortisone on the uptake of radio iodine by the thyroid J. endocrinol 8 321 1952

43. VERZAR, F. und VIDOVIC, V. Die Wirkung von Nebennierenrindenhormon auf die Funktion der Schilddrüse. Helvet.Physiol.Acta 9 214 1951

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Comsa danke ich für die Überlassung des Themas und für seine ständige Hilfsbereitschaft bei allen praktischen und theoretischen Fragen.

Meinen Freunden, Herrn Dr. H. Krämer und Herrn B. Kürten, danke ich für ihre Assistenz bei der Durchführung der Operationen.

Homburg, 15.5.1970

L e b e n s l a u f .

Am 25.1.1939 bin ich Hans Schäfer, als Sohn von Ernst Schäfer und seiner Ehefrau Luise, geb. Blees, in Homburg / Saar geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Homburg-Beeden trat ich in das Staatliche Realgymnasium in Homburg ein. Hier bestand ich das Abitur und begann dann mit dem Medizinstudium in Saarbrücken. Nach dem Vorphysikum wechselte ich zur Universität Würzburg und legte dort die ärztliche Vorprüfung ab. Daran anschließend kehrte ich wieder zur Universität des Saarlandes nach Homburg zurück und schloß am 18. Dezember 1967 mein Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung ab. Anschließend bin ich zwei Jahre als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus St. Ingbert gewesen. Zur Zeit leiste ich als Truppenarzt meinen Wehrdienst ab.

Hans Schäfer